

# VU Research Portal

## Relative adrenal insufficiency in the critically ill

de Jong, M.F.C.

2008

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

de Jong, M. F. C. (2008). *Relative adrenal insufficiency in the critically ill: The role of ACTH testing*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Samenvatting



## Samenvatting

In dit proefschrift getiteld 'Relatieve bijnierschorsinsufficiëntie in ernstig zieke patiënten – De rol van de ACTH-test' hebben wij het concept relatieve bijnierschorsinsufficiëntie bij ernstig zieke patiënten nader geëxploreerd. We zochten naar voorspellers voor relatieve bijnierschorsinsufficiëntie, en bestudeerden cross-sectioneel de voorspellende waarde van relatieve bijnierschorsinsufficiëntie voor sterfte en effecten van behandeling met corticosteroïden bij septische en niet-septische ernstig zieke patiënten. We maakten gebruik van herhaalde adrenocorticotroop hormoon (ACTH)-testen om de voorspellende waarde van relatieve bijnierschorsinsufficiëntie longitudinaal te onderzoeken. Ten slotte bestudeerden we het effect van therapeutische hypothermie ten aanzien van de prognostische waarde van diverse componenten van de hypofyse-bijnieras, zoals ACTH, cortisol en de cortisol respons op ACTH, in comateuze patiënten na reanimatie wegens een hartstilstand.

### Hoofdstuk 1

Een cruciaal regelsysteem van het lichaam om zich aan te passen aan stress is de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, waarvan cortisol een van de belangrijkste eindproducten is. Cortisol is belangrijk voor cardiovasculaire reactiviteit, metabolisme en anti-inflammatoire effecten. Terwijl de hypothalamus-hypofyse-bijnieras sterk geactiveerd is, kan deze activiteit toch onvoldoende zijn in verhouding tot de mate van stress, wat dan aangeduid wordt met het begrip relatieve bijnierschorsinsufficiëntie. Tijdens ernstige ziekte kunnen vele factoren de cortisolrespons op ACTH verminderen. Deze respons van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras op stress en relatieve bijnierschorsinsufficiëntie worden in de intensive care gediagnosticeerd met hulp van de ACTH-stimulatietest, waarbij voor en na intraveneuze toediening van ACTH cortisolspiegels worden bepaald. Relatieve bijnierschorsinsufficiëntie heeft waarschijnlijk een voorspellende waarde, omdat behandeling met corticosteroïden in patiënten met relatieve bijnierschorsinsufficiëntie gunstige effecten heeft door verbetering van de haemodynamiek en vermindering van de vasopressorbehoefte, en bovendien zou relatieve bijnierschorsinsufficiëntie een verlaging van de sterfte door therapie met hydrocortison kunnen voorspellen. Er zijn echter controversen met betrekking tot het concept relatieve bijnierschorsinsufficiëntie zoals de dosering van het toe te dienen ACTH, de juiste afkapwaarden voor de diagnose relatieve bijnierschorsinsufficiëntie, en daardoor de voorspellende waarde voor sterfte en behandeling met corticosteroïden; een willekeurige of basaalwaarde van cortisol is mogelijk geen goede weerspiegeling van het 24-uurs-secretieprofiel bij de ernstig zieke patiënt; totaalwaarden van serumcortisol onderschatten mogelijk de vrij cortisolwaarden die verantwoordelijk zijn voor de fysiologische activiteit; ten slotte, herhaalde ACTH-testen zouden lage reproduceerbaarheid hebben. Al deze controversen vormen het uitgangspunt van dit proefschrift: het uitdiepen van het concept relatieve

---

bijnierschorsinsufficiëntie naar voorspellers voor relatieve bijnierschorsinsufficiëntie, de voorspellende waarde van relatieve bijnierschorsinsufficiëntie voor sterfte en gunstige effecten van behandeling met corticosteroïden, de voorspellende waarde van relatieve bijnierschorsinsufficiëntie bij herhaalde ACTH-testen, en de effecten van therapeutische hypothermie op de prognostische waarde van de hypofyse-bijnieras in comateuze patiënten na reanimatie wegens hartstilstand.

## **Hoofdstuk 2**

We geven een overzicht van criteria van abnormale cortisolpatronen na toepassing van de standaard (250 µg) ACTH-test, die vaak gebruikt worden om relatieve bijnierschorsinsufficiëntie of het niet responderen op ACTH aan te duiden bij ernstig zieke patiënten. We evalueren de waarde van deze patronen in het voorspellen van de haemodynamische respons op behandeling met corticosteroïden en sterfte. Relatieve bijnierschorsinsufficiëntie blijkt niet helder gedefinieerd te zijn in de literatuur, en een grote variatie van afkapwaarden wordt gebruikt om een lage respons op ACTH, een van de belangrijkste diagnostische middelen voor relatieve bijnierschorsinsufficiëntie, aan te duiden. Willekeurige of basaalwaarden van cortisol, piekwaarden van de ACTH-test, de stijging van de basaal- naar de piekwaarde, of combinaties worden gebruikt om relatieve bijnierschorsinsufficiëntie aan te duiden. Deze heterogeniteit van afkapwaarden heeft variërende prevalenties (0-84%) tot gevolg. Tevens is er geen consensus over de voorspellende waarde van cortisolwaarden voor de respons op corticosteroïden, en ook niet over de prognostische waarde van cortisolwaarden voor de ernst van ziekte of sterfte.

## **Hoofdstuk 3**

In dit hoofdstuk beschrijven we of er voorspellers zijn voor relatieve bijnierschorsinsufficiëntie, die inzicht kunnen geven in de pathofysiologie van relatieve bijnierschorsinsufficiëntie en die kunnen helpen patiënten te selecteren voor de ACTH-test. Een heterogene groep van 405 ernstig zieke patiënten die een korte ACTH-stimulatietest hadden ondergaan wegens langdurige hypotensie en/of vasopressor/inotropiebehoefte, werd retrospectief geïnccludeerd, en vormt de grootste gemengde populatie tot nu toe beschreven op het gebied van ACTH-testen. Klinische variabelen werden verzameld op de dag van opname en testdag. Met hulp van multivariate analyses toonden we aan dat een lage pH en laag bicarbonaat, een laag thrombocytengetal, de ernst van ziekte en orgaanfalen, en afwezigheid van voorafgaande hartoperatie voorspellers zijn van een subnormale bijnierschorsrespons op ACTH, onafhankelijk van basaalwaarden van cortisol en cortisolbinding in het bloed. Deze subnormale respons was gedefinieerd als een cortisolstijging kleiner dan 250 nmol/L of een cortisolpiekwaarde kleiner dan 500 nmol/L. Ook toonden we aan dat basaalcortisol/albumine-ratio's als een maat voor vrij cortisol, direct, en de cortisolstijging/albumine omgekeerd gerelateerd waren aan indicatoren voor ernst van

ziekte. Deze data suggereren dat metabole acidose en stollingsstoornissen een rol spelen in de pathofysiologie van bijnierschorsinsufficiëntie, met name in niet-cardiale patiënten.

#### **Hoofdstuk 4**

Hierin laten we de resultaten zien van ons onderzoek om het concept relatieve bijnierschorsinsufficiëntie in septische shock te evalueren. In 218 patiënten met septische shock die een korte ACTH-stimulatietest hadden ondergaan wegens hypotensie die langer dan 6 uur duurde en herhaalde vochttoediening vereiste en/of wegens vasopressor/inotropiebehoefte, onderzochten we verschillende afkapwaarden van cortisol om sterfte te voorspellen, en of er gunstige effecten zijn van behandeling met corticosteroïden. Ten eerste bleek een cortisolrespons kleiner dan 100 nmol/L, onafhankelijk van cortisolbinding in het bloed, gerelateerd te zijn aan de ernst van ziekte en daarbij aan sterfte. De ACTH/cortisolrespons voorspelde sterfte echter niet onafhankelijk van de ernst van ziekte en dus zal een lage cortisolrespons op ACTH een uiting zijn van ernstige ziekte zonder dat deze lage cortisolrespons sterfte veroorzaakt. Ten tweede kon de cortisolrespons kleiner dan 100 nmol/L een haemodynamische respons en hogere overleving op behandeling met corticosteroïden voorspellen. Deze resultaten ondersteunen het concept relatieve bijnierschorsinsufficiëntie in patiënten met septische shock.

#### **Hoofdstuk 5**

We beschrijven of de resultaten gevonden in Hoofdstuk 4 ook bevestigd konden worden in niet-septische ernstig zieke patiënten. In een retrospectieve studie met 172 niet-septische patiënten, van wie 51% na trauma of operatie was opgenomen, vonden we dat basaalwaarden van cortisol hoger dan 475 nmol/L, onafhankelijk van cortisolbinding in bloed, sterfte voorspelde, deels afhankelijk van de ernst van ziekte. Dit suggereert voldoende adaptatie aan de stress. We exploreerden afkapwaarden van de cortisolrespons op ACTH om de best onderscheidende waarde voor sterfte te vinden, maar de gevonden waarde van kleiner dan 200 nmol/L had weinig waarde in het voorspellen van gunstige effecten van corticosteroïdbehandeling op haemodynamica en sterfte. Deze resultaten vormen een argument tegen het concept relatieve bijnierschorsinsufficiëntie in niet-septische hypotensieve intensive care patiënten.

#### **Hoofdstuk 6**

In deze studie onderzochten we de significantie van veranderingen in de tijd van de cortisolrespons bij herhaalde ACTH-testen, kijkend naar de ernst van ziekte, sterfte en behandeling met corticosteroïden tijdens het beloop van ernstige ziekte. Retrospectief identificeerden we 54 ernstig zieke patiënten die twee of meer ACTH-testen hadden ondergaan met een interval langer dan 24 uur wegens langdurige hypotensie, waarbij

---

herhaalde vochttoediening en/of vasopressieve/inotrope behandeling noodzakelijk was. We vonden dat een hogere cortisolrespons bij de tweede ACTH-test vergeleken met de eerste test gerelateerd is aan vermindering van sepsis en ernst van ziekte, gunstige effecten van behandeling met corticosteroiden en overleving, onafhankelijk van basaalwaarden van cortisol in serum en cortisolbinding in bloed. De veranderingen van de cortisolrespons op ACTH tijdens het beloop van ernstige ziekte worden waarschijnlijk dus niet veroorzaakt door lage reproduceerbaarheid of veranderde basaalwaarden van cortisol, maar waarschijnlijker door variërende gradaties en reversibiliteit van relatieve bijnierschorsinsufficiëntie die door sepsis geïnduceerd wordt. Deze resultaten argumenteren voor het concept van relatieve bijnierschorsinsufficiëntie en noodzaak tot vroegtijdige corticosteroidbehandeling, en laten reversibiliteit van relatieve bijnierschorsinsufficiëntie zien tijdens sepsis in overlevende patiënten.

### **Hoofdstuk 7**

We beschrijven ons prospectieve onderzoek naar de hypofyse-bijnieras en de cortisolrespons op ACTH in 29 succesvol gereanimeerde patiënten wegens hartstilstand die behandeld werden met geïnduceerde therapeutische hypothermie. We maten cortisol- en ACTH-waarden voorafgaand aan, tijdens en na therapeutische hypothermie, en verrichtten korte ACTH-stimulatietesten tijdens en na therapeutische hypothermie. ACTH en (vrij) cortisolwaarden waren verhoogd, maar hoger in degenen die overleden dan in de overlevenden, terwijl de cortisolresponsen op ACTH niet verschilden. ACTH en (vrij) cortisolwaarden daalden in de tijd, maar het relatieve verschil tussen uitkomstgroepen bleef bestaan. In multivariate analyse droegen alleen basaalcortisolwaarden voorafgaand aan en tijdens therapeutische hypothermie onafhankelijk bij aan voorspelling van de overlevingsduur, terwijl ACTH, de cortisolrespons op ACTH en behandeling met hydrocortison dat niet deden. Een negatieve SSEP, een voorspeller voor irreversibele hersenschade, werd voorspeld door basaalcortisolwaarden voorafgaand aan de therapeutische hypothermie. In deze wegens hartstilstand gereanimeerde comateuze patiënten is de hypofyse-bijnieras dus met name geactiveerd in degenen die overlijden, onafhankelijk van therapeutische hypothermie. Hypothermie lijkt geen remmend effect te hebben op de hypofyse-bijnierfunctie. We vonden derhalve geen bewijs voor relatieve bijnierschorsinsufficiëntie die bijdraagt aan sterfte in succesvol gereanimeerde patiënten wegens hartstilstand, en een tijdelijk verlaagde cortisolrespons op ACTH in degenen die overlijden, kan mogelijk toegeschreven worden aan hogere basaalwaarden van cortisol en kan een teken zijn van fatale hersenschade.

### **Conclusie**

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift toont aan dat er risicofactoren zijn voor relatieve bijnierschorsinsufficiëntie zoals metabole acidose en stollingsstoornissen.

Relatieve bijnierschorsinsufficiëntie lijkt met name op te treden bij septische shock-patiënten en dan gerelateerd te zijn aan de ernst van ziekte, en sterfte en gunstige effecten van behandeling met corticosteroïden te voorspellen. Dit is niet het geval in niet-septische ernstig zieke patiënten en patiënten die succesvol gereanimeerd werden wegens hartstilstand en behandeld werden met geïnduceerde therapeutische hypothermie. Veranderingen in de cortisolrespons op ACTH in het ziektebeloop van de intensive care-patiënt worden niet veroorzaakt door lage reproduceerbaarheid of veranderde basaalwaarden van cortisol, maar door wisselende maten en reversibiliteit van relatieve bijnierschorsinsufficiëntie.



